

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

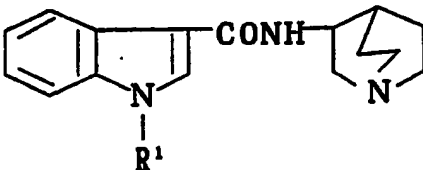
- BLACK BORDERS
- ◉ TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

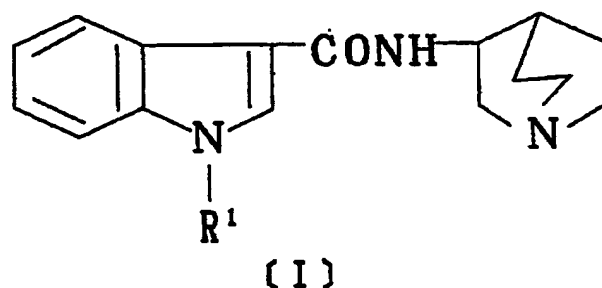


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類⁵ C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) 国際公開番号 WO 90/14347 (43) 国際公開日 1990年11月29日(29. 11. 1990)
<p>(21) 国際出願番号 POT/JP90/00645</p> <p>(22) 国際出願日 1990年5月22日(22. 05. 90)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平1/130899 1989年5月24日(24. 05. 89) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO. LTD.)(JP/JP) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人(米国についてののみ) 木村喜代史 (KIMURA, Kiyoshi)(JP/JP) 〒569 大阪府高槻市安岡寺町五丁目55-21 Osaka, (JP) 黄瀬正博 (KISE, Masahiro)(JP/JP) 〒601 京都府京都市中京区宮小路通三条上ル福長町123-1, 2 Kyoto, (JP) 北野正彦 (KITANO, Masahiko)(JP/JP) 〒606 京都府京都市左京区松ヶ崎堂ノ上町9-4 Kyoto, (JP) 鍋飼洋司郎 (UKAI, Yojiro)(JP/JP) 〒525 滋賀県草津市野路町171-9 Shiga, (JP) 小川和宏 (OGAWA, Kazuhiro)(JP/JP) 〒601 京都府京都市南区久世中久世町一丁目26-106 Kyoto, (JP) 福井孝子 (FUKUI, Takako)(JP/JP) 〒607 京都府京都市山科区音羽稲芝3 Kyoto, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 片岡 宏, 外(KATAOKA, Hiroshi et al.) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内 Kyoto, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT(欧州特許), AT, AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), CH, DE(欧州特許), DK(欧州特許), DK, ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GB, HU, IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), NL, NO, SE(欧州特許), SE, SU, US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AND MEDICINE</p> <p>(54) 発明の名称 インドール誘導体及び医薬</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Indolecarboxamide derivatives of general formula (I) and a serotonin antagonist mainly comprising the same. The test on the activity of the compounds (I) in the inhibition of Bezold-Jarisch reflex has proved that the activity is 3 to 5 times as potent as those of the conventional drugs and also the duration of action is 5 to 10 times as long as those of the conventional ones. The test on the activity of the same in the inhibition of cisplatin-induced vomiting has also proved that this activity is potent. Since the compounds of the invention have only a low acute toxicity, they are very useful as a serotonin antagonist.</p>		

(57) 要約

本発明は、次の一般式〔I〕で表されるインドールカルボキサミド誘導体等とこれを主成分とするセロトニン拮抗剤に関する。〔I〕はベゾルダリシュ反射抑制作用を検定した結果、既存薬物の3～5倍の強い活性を示し、その作用持続時間は既存薬物の5～10倍も長いものであった。またシスプラチン嘔吐抑制作用の検定でも強い作用を確認できた。急性毒性も低く、本発明化合物はセロトニン拮抗剤として極めて有用である。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ バナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CM カメルーン
DE 西ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ

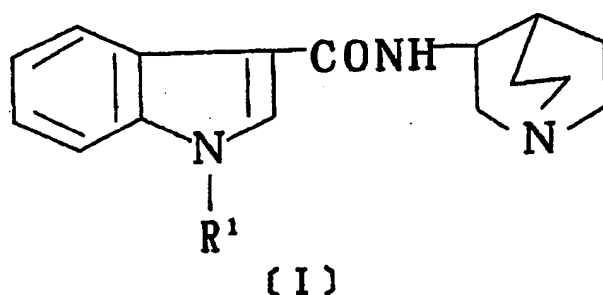
MG マダガスカル
ML マリ
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

インドール誘導体及び医薬

技 術 分 野

本発明は、次の一般式〔I〕



(式中、 R^1 は、水素又はアルキルを表す。)で表わされるインドールカルボキサミド誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。本発明に係る化合物は、セロトニン拮抗作用を示し、制吐剤、消化管運動機能調節剤、片頭痛治療剤、抗精神病剤、抗不安剤等として有用である。

背 景 技 術

セロトニン (5-HT) は、生体内に広く存在する神経伝達物質で、極めて多彩な生理活性を有している。セロトニン受容体には、5-HT₁、5-HT₂及び5-HT₃の3つのサブタイプが存在すると考えられている。

5-HT₃受容体の機能としては、伝達物質 (ノルアドレナリン、アセチルコリン) の神経からの遊離促進作用、交感及び副交感神経節の脱分極作用、反射性徐脈及び発痛作用が知られている。しかし、5-HT₃受容体の機能については、不明な点が

多く、拮抗剤の制吐作用や向精神効果の発現機序については、現在のところ明かにされていない。

5-HT₃受容体の特異的アンタゴニストであるGR-38032P (Ondansetron) は、制癌剤投与時の嘔吐を強く抑制し、さらに優れた抗不安作用及び抗精神病作用などを示すと言われている。

アザビシクロ基を有するインドール誘導体としてはこれまで種々のものが報告されていた（例えば、特開昭63-277622号公報、特開昭63-277623号公報、特開昭62-116580号公報、ICS-205-930/特開昭61-212521号公報等）。

しかし、インドール骨格の1位が水素又はアルキル基で置換され、かつ3位にキヌクリジニル（1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル）基を有するインドール-3-カルボキサミド誘導体は、これまで文献に記載されることはなかった。

前記した公開公報の中にはその特許請求の範囲に表記された化合物の置換基の組み合わせによっては本発明化合物を表示することとなるとも考えられるものもあるが、当該明細書のいずこにも化合物自体の開示がないことから、ここに本発明化合物が記載されているとは認めがたい。

発 明 の 開 示

本発明者らは、従来より知られているセロトニン拮抗剤より、有効性、安全性、持続性の点で優れた化合物を取得するために研究を行なった。本発明の目的は、従って、セロトニン拮抗作用を有する新規化合物を取得することにあつた。

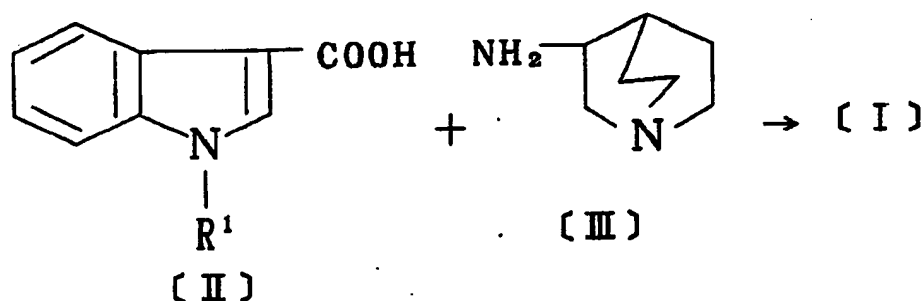
本発明の要旨は、一般式〔I〕で表される化合物の構造そ

のものにある。本発明に係る化合物は、文献未記載の新規化合物であるとともに、後述するような優れた薬理作用を示し、かつ毒性の低いものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式〔I〕において R^1 で示されるアルキルとしては、直鎖又は分枝状の炭素数1～4のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル等を挙げることができる。

本発明化合物は、例えば、以下のような方法によって製造することができる。



ここに R^1 は、前記と同じである。

インドール-3-カルボン酸〔II〕又はその反応性誘導体とキヌクリジルアミン〔III〕を反応させて〔I〕を製造することができる。

このアミド化反応は、それ自体公知の方法で行なうことができる。

例えば、〔II〕の反応性誘導体、例えば、酸ハライド（例、酸クロリド、酸ブロミドなど）、低級アルキルエステル又は活性エステル（例、*p*-ニトロフェニルエステル、*p*-ニトロベ

ンジルエステル、p-クロロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、イミダゾリド又は混合酸無水物（例、低級アルキル炭酸混合酸無水物、低級アルキルリン酸混合酸無水物）等を適宜反応させる方法、又は〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕を縮合剤を用いて直接結合する方法等を用いることができる。

酸ハライドを用いる場合、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下に -20°C ～ 30°C で〔Ⅱ〕のハライドと〔Ⅲ〕を反応させる。溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ピリジン、水又はこれらの混合物などを用いることができる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルアニリン等の第三級有機塩基などを用いることができる。

反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常30分～12時間が適当である。

酸ハライドの使用量は、通常、〔Ⅲ〕1モルに対し、1～1.2モル使用するのが好ましい。

縮合剤を用いて直接結合する場合、通常、反応に不活性な溶媒中、縮合剤の存在下に -20°C ～ 80°C で〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕を反応させる。溶媒としては、前述のものを用いることができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミ

ドなどのカルボジイミド類、2-クロロ-N-メチルピリジニウム・ヨーダイド、又は2-メタンスルホニルオキシ-N-メチルピリジニウム・ヨーダイドなどの4級ピリジニウム塩、ジフェニルホスホリルアジド等を用いることができる。

出発原料の〔Ⅱ〕は、参考例のようにして製造することができる。

本発明化合物は、不斉炭素を有することが明白である。従って、D体とL体の光学活性体が存在するが、各光学異性体及びこれらのラセミ混合物のいずれも本発明に含まれるものである。

光学異性体は、上記のようにして得られたラセミ混合物より、その塩基性を利用して、光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて、それ自体公知の方法により光学分割するか、クロマトグラフィー等を用いるか、若しくはそれらの組み合わせにより分割するか、又は、予め調製した光学活性な化合物〔Ⅲ〕を原料として用いることにより得ることができる。

このようにして製造される目的化合物〔Ⅰ〕は、それ自体公知の手段により、遊離塩基の形、又は酸付加塩の形で、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩等を挙

げることができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1～99.5%、好ましくは 0.5～90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口又は静脈内投与が特に好ましい。

制吐剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、経口投与の場合、0.1～100mg/ヒトの範囲、好ましくは 0.1～10mg/ヒト、静脈内投与の場合には0.001～10mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～4回に分割して投与することもできる。

[実施例]

以下に本発明化合物に係る参考例、実施例および試験例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

参考例 1

1-メチルインドール-3-カルボン酸

60%水素化ナトリウム 2.7g をN,N-ジメチルホルムアミド 20 mlに懸濁し、0℃で攪拌下、インドール-3-カルボン酸 5.0g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに溶かして滴下した。0℃で1時間攪拌した後、硫酸ジメチル 8.6g を滴下し、室温で2.5時間攪拌した。反応液にアンモニア水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下でクロロホルムを留去した。残渣にn-ヘキサン-イソプロピルエーテル混合液を加えて結晶を析出させ、濾取し、n-ヘキサンで洗浄し、1-メチルインドール-3-カルボン酸メチルエステル 3.3g を白色結晶として得た。

これに、10%水酸化ナトリウム水溶液 35 mlとメタノール 150mlを加え、24時間加熱還流した。冷後、10%塩酸を加えて中和し、析出した結晶を濾取し、水洗して、1-メチルインドール-3-カルボン酸 2.5g を白色結晶として得た。

融点 216℃。

参考例 2

1-エチルインドール-3-カルボン酸

60%水素化ナトリウム 2.7g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに懸濁し、0℃で攪拌下インドール-3-カルボン酸 5.0g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに溶かして滴下し、0℃で1時間攪拌した後、ヨウ化エチル 10.7gを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで洗浄した後、水層に10%塩酸を加えて弱酸性とした。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減

圧下で酢酸エチルを留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム溶出部にn-ヘキサンを加えて結晶を析出させて、濾取し、n-ヘキサンで洗浄し、1-エチルインドール-3-カルボン酸3.2gを白色結晶として得た。
融点 145~147℃。

実施例 1

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-メチルインドール-3-カルボキサミド

1-メチルインドール-3-カルボン酸 1.00gをクロロホルム 10 mlに懸濁し、室温で攪拌しながら塩化オキザリル 6.00gをクロロホルム 10 mlに溶かして滴下し、1.5時間加熱還流した。クロロホルムと過剰の塩化オキザリルを減圧下で留去し、1-メチルインドール-3-カルボン酸クロライドを得た。

1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン塩酸塩 0.92g、炭酸カリウム 1.91g、水 20 ml、クロロホルム 30 mlを混合し、0℃で攪拌しながら上記で得た酸クロライドをクロロホルム 10 mlに溶かして滴下し、0℃で4時間攪拌した。反応液を水洗後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、クロロホルムを減圧下で留去した。アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール(97:3)溶出部にエーテルを加えて結晶を析出させ、濾取し、エーテルで洗浄して、表題化合物 0.33gを白色結晶として得た。

融点 202~203℃

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₃O)

理論値(%) C 72.57 H 7.47 N 14.83

実測値(%) C 72.77 H 7.66 N 14.54

実施例 2

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-メチル
インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-メチルインドール-3-カルボキサミド 0.30g をエタノール10ml に溶かし、10%エタノール塩酸10mlを加えた後、エタノールを減圧留去する。残渣をエタノールより再結晶して、表題化合物 0.17gを白色結晶として得た。

融点 312~313℃

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₂O · HCl)

理論値(%) C 63.84 H 6.93 N 13.14

実測値(%) C 63.61 H 7.01 N 13.15

実施例 3

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-エチルイ
ンドール-3-カルボキサミド

1-エチルインドール-3-カルボン酸 1.00gを、クロロホルム10mlに懸濁し、室温で攪拌しながら、塩化オキザリル6.00gをクロロホルム 10 mlに溶かして滴下し、室温で4時間攪拌した。クロロホルムと過剰の塩化オキザリルを減圧下で留去し、1-エチルインドール-3-カルボン酸クロライドを得た。

1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン塩酸塩

0.85g、炭酸カリウム 1.76g、水 3ml、クロロホルム 20 mlを混合し、0℃で攪拌しながら上記で得た酸クロライドをク

クロロホルム 10 ml に溶かして滴下し、次第に室温まで温度を上げて 3 時間攪拌した。反応液を水洗後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、クロロホルムを減圧下で留去した。アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール (97:3) 溶出部にエーテルを加えて結晶を析出させ、濾取し、エーテルで洗浄して、表題化合物 0.22g を白色結晶として得た。

融点 185~187℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}N_3O$)

理論値 (%) C 72.70 H 7.80 N 14.13

実測値 (%) C 72.52 H 8.04 N 13.85

実施例 4

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル) インドール-3-カルボキサミド

インドール-3-カルボン酸 1.0g に塩化チオニル 15 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、インドール-3-カルボン酸クロライドを得た。

1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン塩酸塩 1.23g、炭酸カリウム 2.57g、水 50 ml、クロロホルム 30 ml を混合し、0℃で攪拌しながら、上記で得た酸クロライドをクロロホルム 10ml に溶かして滴下し、次第に室温まで温度を上げて、2 時間攪拌した。食塩で水層を飽和した後、分液し、水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、クロロホルムを減圧下で留去した。

アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール(8:2) 溶出部にイソプロピルエーテルを加えて結晶を析出させ、濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.22g を白色結晶として得た。

融点 267~270℃。

元素分析値 (C₁₆H₁₉N₃O)

理論値(%) C 71.35 H 7.11 N 15.60

実測値(%) C 71.32 H 6.94 N 15.30

実施例 5

(S)-(-)-N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル) -
1-メチルインドール-3-カルボキサミド塩酸塩

1-メチルインドール-3-カルボン酸 5g をアセトニトリル 30ml に懸濁し、氷水冷却下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 6.5g と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 4.8g を加えて2時間攪拌する。

次にS-(-)-1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン 3.5g を加えて氷冷下2時間、更に室温で20時間攪拌する。反応液を濾過して不溶物を除いた後溶媒を留去し、残留物に希塩酸を加えて溶かし、酢酸エチルで洗浄する。水層を水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過して、クロロホルムを減圧で留去する。得られた結晶をエタノールに溶かし、10%塩酸エタノール溶液を加えて塩酸塩として、エーテルを加えて析出する結晶を濾取、イソプロピルアルコールから再結晶して、表題化合物の白色結晶 5.85 g を得た。

融点 199.5~202℃。

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₃O · HClとして)

理論値(%) C 63.84 H 6.93 N 13.14

実測値(%) C 63.59 H 7.10 N 13.20

$[\alpha]_D^{20} = -15.6$ (c=1, H₂O)

実施例 6

(R)-(-)-N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル) -

1-メチルインドール-3-カルボキサミド塩酸塩

R-(-)-1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミンを用いて実施例 5 と同様にして表題化合物を得た。

融点 198~202℃。

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₃O · HClとして)

理論値(%) C 63.84 H 6.93 N 13.14

実測値(%) C 63.60 H 7.11 N 13.01

$[\alpha]_D^{20} = +15.2$ (c=1, H₂O)

(以下余白)

試験例

以下に本発明化合物の代表例についてその有用性を示す薬理試験の結果を示す。

試験方法

1. ベゾルド ヤリシュ (Bezold Jarisch) 反射抑制作用

生後 5 ～ 7 週令の雄性マウスを用い、リチャードソンらの方法 [Richardson, B.P., Nature 316, 126-131 (1985)] を参考にして、ベゾルド ヤリシュ反射に対する被験薬物の作用を検討した。ウレタン麻酔下、動物を背位に固定した状態でセロトニン 0.25mg/kg の尾静脈内投与による心拍数の変化を記録した。被験薬物の前処置により、セロトニン投与後の心拍数が、セロトニン投与前の心拍数の 60% 以下に低下しなかった場合をベゾルド ヤリシュ反射抑制作用あり（作用陽性）と判定した。各用量投与群における作用陽性率よりプロビット法を用いて、 BD_{50} 値を求めた。被験薬物は、セロトニン投与の 15 分前に腹腔内投与した。結果を表 1 に示した。

（以下余白）

表 1

被験薬物	反射抑制動物数／使用動物数							ED ₅₀ mg/kg
	投与量 (mg/kg)							
	3 × 10 ⁻³	5 × 10 ⁻³	1 × 10 ⁻²	3 × 10 ⁻²	5 × 10 ⁻²	1 × 10 ⁻¹	3 × 10 ⁻¹	
GR- 38032P	---	---	0/5	3/7	4/5	5/6	5/5	0.036
ICS- 205930	---	1/5	2/7	5/5	---	---	---	0.011
実施例 1 化合物	1/5	4/5	5/5	---	---	---	---	0.004
実施例 3 化合物	1/5	1/7	5/5	---	---	---	---	0.004

表 1 から明かなように、実施例 1 の化合物と実施例 3 の化合物は、対照薬よりも非常に強いペゾルド ヤリシュ反射抑制作用を示した。

被験薬物 0.1mg/kg を腹腔内投与した時の作用持続時間を検討した。結果を表 2 に示した。

(以下余白)

表 2

被験薬物	反射抑制動物数／使用動物数				
	投与前処置時間（時間）				
	0.5	1	2	3	4
GR- 38032P	1/4	1/5	---	---	---
ICS- 205930	2/3	3/3	2/3	1/3	---
実施例 1 化合物	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3
実施例 3 化合物	3/3	3/3	3/3	4/4	0/3

表 2 から明かなように実施例 1 及び実施例 3 の化合物の抗セロトニン作用の持続時間は、対照薬物より非常に長かった。

2. シスプラチン嘔吐抑制作用

コーヘンらの方法[Cohen, M.L. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 248, 197-201(1989)]を参考にして実験を行なった。実験には、体重7-12kgの雌雄のビーグル犬を用いた。シスプラチン 2 mg/kgを静脈内投与し、以後 6 時間にわたり、悪心・嘔吐の有無を観察した。被験薬物は、シスプラチン投与の30分前及び90分後の 2 回、筋注した。

結果を表 3 Aに示した。嘔吐発現潜時の平均値は、嘔吐した動物のみについて、嘔吐回数の平均値は、使用動物全例について計算した。

表 3 A

被験薬物	投与量 mg/kg	嘔吐 動物数 ／使用 動物数	嘔吐発現潜時 (分)	嘔吐回数 (回)
対 照	----	3 / 3	122.7 ± 12.7	13.7 ± 1.3
GR- 38032F	0.1	2 / 2	236.5 ± 28.5	6.0 ± 4.0
ICS- 205930	0.1	0 / 2	----	0.0 ± 0.0
	0.01	3 / 4	191.3 ± 18.3	5.3 ± 2.8
実施例 1 化合物	0.1	0 / 2	----	0.0 ± 0.0
	0.01	4 / 4	260.0 ± 28.0	1.0 ± 0.0
実施例 3 化合物	0.01	3 / 4	219.3 ± 3.8	3.8 ± 3.1
実施例 4 化合物	0.1	0 / 2	----	0.0 ± 0.0
	0.01	4 / 4	196.3 ± 26.8	3.5 ± 1.3

更にシスプラチン (2mg/ kg i. v.) を投与する 5 分前に被
験薬物を静脈内投与して同様に観察した。結果を表 3 B に示
した。

(以下余白)

表 3 B

被験薬物	投与量 mg/kg	嘔吐 動物数 ／使用 動物数	嘔吐発現潜時 (分)	嘔吐回数 (回)
対 照	----	13 / 13	110.9 ± 7.6	12.9 ± 1.0
GR- 38032P	0.1	5 / 5	171.0 ± 8.2	10.4 ± 1.4
	0.3	3 / 5	258.3 ± 11.5	1.2 ± 0.7 **
	1	0 / 4		0 ± **
ICS- 205930	0.01	4 / 4	140.8 ± 3.6	14.0 ± 1.8
	0.03	4 / 4	139.8 ± 13.2	9.5 ± 1.3
	0.1	3 / 4	192.7 ± 36.7	1.8 ± 0.9 **
BRL- 43694	0.01	4 / 4	144.8 ± 5.5	9.5 ± 1.7
	0.03	4 / 4	158.0 ± 5.0	7.3 ± 1.6 *
	0.1	1 / 4	219.0	0.8 ± 0.8 **
メクロプラミド	0.1	4 / 4	121.8 ± 6.9	14.0 ± 1.2
	1	4 / 4	148.0 ± 12.3	13.3 ± 1.8
	3	4 / 4	181.5 ± 12.5	4.3 ± 1.1 **
実施例 2 化合物	0.003	5 / 5	135.0 ± 6.7	11.8 ± 2.0
	0.01	4 / 5	151.0 ± 9.7	5.4 ± 1.7 **
	0.03	3 / 5	205.0 ± 31.8	1.2 ± 0.6 **
	0.1	0 / 4		0 ± **

(* ; P < 0.05, ** ; P < 0.01)

表 3 A 及び表 3 B から明かなように、本発明化合物は 0.1 mg/kg の用量でいずれもシスプラチン嘔吐を 6 時間に亘り完全に抑制した。0.01mg/kg の用量でも、シスプラチン嘔吐の発現潜時を延長し、嘔吐回数を抑制した。

3. 催吐作用

雌雄ビーグル犬（4 匹）に被験薬物を静脈内投与し、嘔吐の有無を観察した。

実施例 2 の化合物は、5 mg/kg では全例嘔吐は見られなかったが、10mg/kg では、全例嘔吐が見られた。

4. 急性毒性

6 週令の雄性マウス（1 群 4 匹）を一夜絶食した後、0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した被験薬物を腹腔内投与した。被験薬物投与後 48 時間における死亡の有無を観察した。結果を表 4 A に示す。

表 4 A

被験薬物	死亡動物数／使用動物数			
	投与量 (mg/kg)			
	3	10	30	100
GR-38032F	0/4	3/4	4/4	---
ICS-205930	---	---	0/4	1/4
実施例 1 化合物	---	---	---	0/4
実施例 3 化合物	---	---	---	0/4
実施例 4 化合物	---	---	0/4	1/4

表 4 A から明かなように、実施例 1、実施例 3 の化合物は、いずれも 100mg/kg の投与量で、死亡例は認められなかった。一方、ICS-205930 は、100mg/kg で 1/4 例が死亡し、GR-38032P では、10mg/kg でも 3/4 例が死亡した。本発明化合物の安全性が明らかである。

また、6 週令の雄性ラット（SCL-SD 系、1 群 4 匹）を用い、被験薬物を静脈内投与（絶食なし）又は経口投与して、同様に観察した。結果を表 4 B と表 4 C にそれぞれ示した。

本発明化合物の毒性は極めて低いものであった。

表 4 B 静脈内投与 (死亡動物数 / 使用動物数)

被験薬物	投与量 (mg / kg)										
	10	18	20	22	24	30	40	100	110	120	130
ICS-205930						1/4	4/4				
BRL-43694		0/4	2/4	3/4	4/4						
GR-38032P	0/4					3/4					
実施例 2 の化合物								1/4	2/4	2/4	4/4

表 4 B の結果から BRL-43694 の LD₅₀ は 20.48 mg / kg であり、本発明化合物（実施例 2 の化合物）の LD₅₀ は 111.37 mg / kg であることが判った。

表 4 C 経口投与 (死亡動物数 / 使用動物数)

被験薬物	投与量 (mg / kg)				
	100	200	400	2000	4000
ICS-205930	0/4	3/4	4/4		
実施例 2 の化合物				2/4	4/4

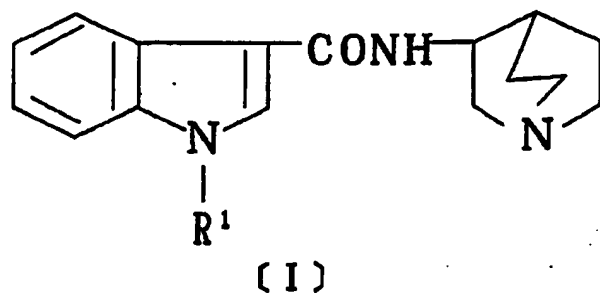
産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れたセロトニン拮抗作用を示し、嘔吐抑制作用を示した。逆作用の催吐作用は、嘔吐抑制作用発現用量（0.01mg/kg）と比較し、500～1000倍の用量で発現し、かつ毒性も非常に低いので安全域が広い。

本発明化合物は、既存の医薬品にはない優れた作用を有し、毒性が低いので、制癌剤による悪心、嘔吐の抑制に用いられる。それ以外にもセロトニン拮抗作用に基づいて消化管運動機能調節剤、片頭痛治療剤、抗精神病剤、抗不安剤として安全に用いることができる。

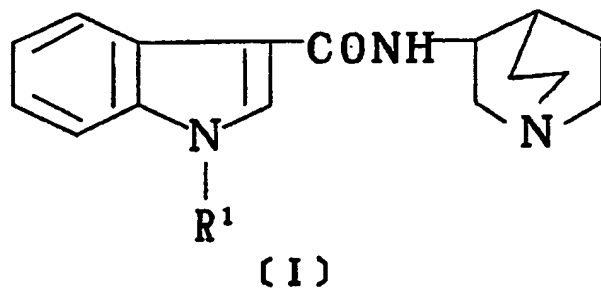
請求の範囲

- (1) 次の一般式〔I〕で表わされるインドールカルボキサミド誘導体及びその薬理学的に許容される塩。



R^1 は、水素又はアルキルを表す。

- (2) 次の一般式〔I〕で表わされるインドールカルボキサミド誘導体又はその薬理学的に許容される塩を主成分とするセロトニン拮抗剤。



R^1 は、水素又はアルキルを表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/JP90/00645**

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Int. Cl⁵ C07D453/02, A61K31/435 </div>																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Minimum Documentation Searched ⁷ </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <th style="width: 20%;">Classification System</th> <th style="width: 80%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">IPC</td> <td style="padding: 5px;">C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ </div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49														
Classification System	Classification Symbols																			
IPC	C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28 February 1984 (28. 02. 84), Particularly upper right column, page 18 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16 April 1984 (16. 04. 84), Particularly upper right column, page 18</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">P</td> <td style="vertical-align: top;">DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19 October 1989 (19. 10. 89), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20 September 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 278173</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1 - 2</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28 February 1984 (28. 02. 84), Particularly upper right column, page 18 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673	1 - 2	X	JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16 April 1984 (16. 04. 84), Particularly upper right column, page 18	1 - 2	P	DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19 October 1989 (19. 10. 89), (Family: none)	1 - 2	Y	JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20 September 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720	1 - 2	Y	JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 278173	1 - 2
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
X	JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28 February 1984 (28. 02. 84), Particularly upper right column, page 18 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673	1 - 2																		
X	JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16 April 1984 (16. 04. 84), Particularly upper right column, page 18	1 - 2																		
P	DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19 October 1989 (19. 10. 89), (Family: none)	1 - 2																		
Y	JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20 September 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720	1 - 2																		
Y	JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 278173	1 - 2																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">July 16, 1990 (16. 07. 90)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">August 6, 1990 (06. 08. 90)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">July 16, 1990 (16. 07. 90)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">August 6, 1990 (06. 08. 90)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">July 16, 1990 (16. 07. 90)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">August 6, 1990 (06. 08. 90)</div>																			
International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer																			

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

Y

JP, A, 63-277623 (Glaxo Group Ltd.),
15 November 1988 (15. 11. 88)
& EP, A1, 279990

1 - 2

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ C07D453/02, A61K31/435			
II. 国際調査を行った分野			
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料			
分 類 体 系	分 類 記 号		
IPC	C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28. 2月. 1984 (28. 02. 84), 特に第18頁右上欄 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673		1-2
X	JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16. 4月. 1984 (16. 04. 84), 特に第18頁右上欄		1-2
P	DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19. 10月. 1989 (19. 10. 89), (ファミリーなし)		1-2
Y	JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20. 9月. 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720		1-2
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 16. 07. 90		国際調査報告の発送日 06.08.90	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 種 村 慈 樹	4C 8,8,2,9

THIS PAGE BLANK (USPTO)